

## Anemia hemolítica imunomediada medicamentosa em uma cadela

Immune-Mediated Hemolytic Anemia in a Bitch Triggered by Drugs

Alana Tayjen Martins<sup>1</sup>, Gabriela Reis Ledur<sup>2</sup>, Luciana Branquinho Queiroga<sup>3</sup>,  
Carlos Afonso de Castro Beck<sup>3</sup>, Anderson Carvalho<sup>2</sup> & Anelise Bonilla Trindade-Gerardi<sup>3</sup>

### ABSTRACT

**Background:** Immune-mediated hemolytic anemia (IMHA) is characterized by an autoimmune response with production of auto-antibodies and destruction of erythrocytes resulting in anemia. Primary IMHA is referred to a condition when the cause is unknown (idiopathic), whereas secondary IMHA involves changes in red blood cells caused by the action of drugs, neoplasms, or infectious diseases. The diagnosis can be made through changes in the blood count, usually of a regenerative character, Coombs test, and autoagglutination test. The present study aimed to report a case of drug-induced hemolytic anemia, with emphasis on the clinical signs, diagnostic methods, and treatment, in a female dog.

**Case:** A 9-year-old mixed-breed bitch weighing 29.6 kg was referred to the Veterinary Medical Teaching Hospital (HCV-UFRGS) with a previous diagnosis of gallbladder mucocele that was unresponsive to clinical treatment. After laboratory tests, cholecystectomy was performed, and the procedure required conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. Therapy included administration of amoxicillin, dipyrone, tramadol hydrochloride, and meloxicam. Three days after surgery, the dog presented with apathy, lethargy, hyporexia, and a pale and subicteric mucosa. The patient developed hypochromic macrocytic anemia with reticulocytosis, spherocytosis, anisocytosis, and leukocytosis with neutrophilia. The result of the autoagglutination test was positive, confirming the diagnosis. All medications were suspended, and immunosuppressive treatment with dexamethasone was included, with a subsequent switch to prednisolone. After 10 days of treatment, the patient experienced significant improvement, and therapy was discontinued.

**Discussion:** Based on the patient's history, the cause of the IMHA was secondary to drug administration, and it is not possible to distinguish if it was due to one or a combination of drugs, as they were all started and stopped simultaneously. The patient had hypothyroidism, which may have contributed to the production of antibodies against TSH receptors, blocking the hormone's action, thereby causing tissue damage due to T cell-mediated cytotoxicity and the effect of cytokines. The pale and subicteric mucosa, apathy, weakness, lethargy, exercise intolerance, and dyspnea resulted from extravascular hemolysis and bilirubin released from erythrocyte rupture with a subsequent decrease in the number of red blood cells, leading to oxygen transport deficiency. The diagnosis is based on the blood count and results of autoagglutination supported by the response to immunosuppressive therapy. Anemia results in increased production and release of precursor cells from the bone marrow, accompanied by reticulocytosis and increased mean corpuscular volume (MCV) and mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC). The treatment of IMHA consists of supportive care and immunosuppressive therapy with corticosteroids to ensure suppression of the immune system, preventing response against erythrocytes. Initially, tramadol hydrochloride, dipyrone, and amoxicillin with potassium clavulanate were suspended to interrupt the cause of IMHA, and administration of dexamethasone in an immunosuppressive dose was started. Therefore, it is important to include drug-induced IMHA in the differential diagnosis of patients who present with anemia after using medications. Early diagnosis, initiation of therapy, and adequate care were important factors for the recovery of the animal.

**Keywords:** dog, hypochromic macrocytic anemia, erythrocyte, hemoglobin, spherocyte.

**Descritores:** cão, anemia macrocítica hipocrômica, eritrócito, hemoglobina, esferócito.

DOI: 10.22456/1679-9216.119619

Received: 4 September 2021

Accepted: 25 November 2021

Published: 30 December 2021

<sup>1</sup>Graduação, Faculdade de Veterinária (FaVet); <sup>2</sup>Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV) & <sup>3</sup>Departamento de Medicina Animal (DMA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil. CORRESPONDENCE: A.B. Trindade-Gerardi [anelisbt@yahoo.com.br] & A. Martins [alanamartins@gmail.com]. HCV - UFRGS. Av. Bento Gonçalves n. 9090. CEP 91540-000 Porto Alegre, RS, Brazil.

## INTRODUÇÃO

A anemia hemolítica imunomediada (AHIM) consiste em um distúrbio caracterizado por um quadro de anemia devido à redução no número de células vermelhas no sangue e, mediante a ação de anticorpos na membrana celular, resultando na diminuição no tempo de vida dos eritrócitos os quais são fagocitados no baço [1]. Pode acometer cães de qualquer idade, sexo e raça, porém cocker, springer spaniels, old english sheepdogs, bichon frisé, bearded, collie e poodles apresentam maior predisposição [5]. A AHIM pode ser de origem primária ou secundária. Quando ocorre a partir de uma causa de origem desconhecida, é denominada de forma primária ou idiopática. Já a forma secundária pode ser causada por infecções, neoplasias, fármacos, vacinas ou processos inflamatórios [2] e, esses fatores, modificam a superfície dos eritrócitos gerando resposta imune contra eles [4].

É possível observar e diagnosticar por meio de exames hematológicos, um quadro de anemia moderada a severa, macrocítica hipocrômica, de caráter normalmente regenerativo [1,4]. Além do histórico e dos sinais clínicos, o diagnóstico definitivo é feito por meio do teste direto de antiglobulina (teste de Coombs direto), teste de autoaglutinação, associados a resposta à terapia imunossupressora [5].

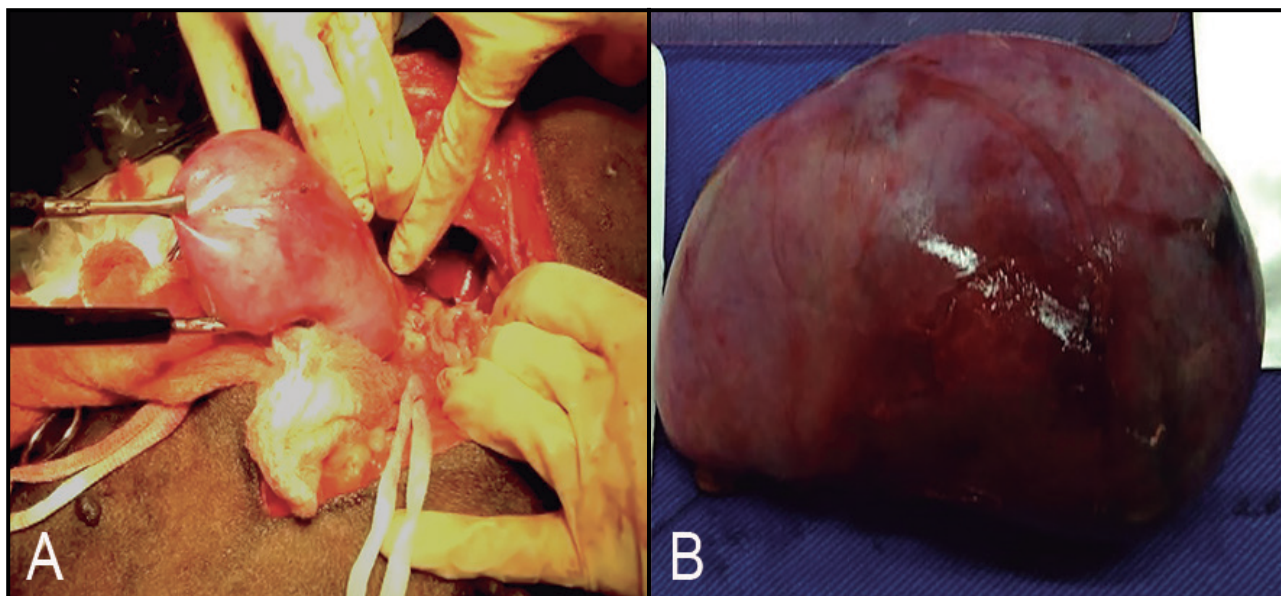
O presente trabalho tem como objetivo relatar um caso de anemia hemolítica medicamentosa em uma cadela enfatizando os sinais clínicos, métodos diagnósticos e a conduta terapêutica utilizada.

## CASO

Uma cadela, castrada, SRD, com aproximadamente 9 anos de idade, pesando 29,6 kg, foi atendida no HCV - UFRGS, com histórico de mucocele biliar, não responsiva ao tratamento com ácido ursodexocólico por 5 meses. O animal foi diagnosticado com hipotireoidismo há aproximadamente 1 ano, porém havia evidenciado piodermatite e taquipneia secundários ao uso de levotiroxina, portanto, este fármaco foi suspenso em pouco tempo de uso. Não foram observadas alterações no exame clínico pré-cirúrgico, porém na palpção, a paciente apresentou discreta algia abdominal. Foram indicados novos exames complementares pré-cirúrgicos. Na ultrassonografia abdominal foi observado que a vesícula biliar apresentava grande repleção por conteúdo líquido anecogênico e grande quantidade de lama biliar hiperecogênica com aspecto

estrelado (indicando mucocele), paredes espessas e regulares, com ducto cístico preservado, e não havia evidências de alterações em vias biliares. Demais órgãos dentro da normalidade anatômica. Além disso, foram realizados hemograma e bioquímicos, como alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), tempo de protrombina (TP) e tempo de trombolastina parcial ativada (TTPA), ureia, creatinina e albumina. No ecodopplercardiograma foi observado leve insuficiência de mitral. O animal foi encaminhado para procedimento de colecistectomia laparoscópica. Durante o procedimento, constatou-se intensa repleção da vesícula biliar impossibilitando a manipulação laparoscópica, e assim, foi realizada a conversão do procedimento cirúrgico para a técnica aberta (Figura 1). A paciente manteve-se estável e com parâmetros dentro da normalidade durante o procedimento e teve alta no mesmo dia. Foi prescrito amoxicilina<sup>1</sup> [20 mg/kg, VO, BID, 7 dias], dipirona<sup>2</sup> [25 mg/kg, VO, BID, 4 dias], cloridrato de tramadol<sup>3</sup> [2 mg/kg, VO, BID, 4 dias] e meloxicam<sup>4</sup> [0,1 mg/kg, VO, SID, 3 dias].

Após 3 dias da cirurgia, o animal apresentou hiporexia, apatia, mucosas hipocoradas e subictéricas. Foi realizado hemograma, o qual revelou anemia normocítica hipocrômica com Volume Corpuscular Médio (VCM) normal (73,9 fL, intervalo de referência 60 a 77 fL) e Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM) reduzido (31,9 %, intervalo de referência 32 a 36%), tendo diminuição nos valores de eritrócitos ( $2,84 \times 10^6/\mu\text{L}$ , intervalo de referência 5,5 a  $8,5 \times 10^6/\mu\text{L}$ ), hemoglobina (6,7 g/dL, intervalo de referência 12 a 18 g/dL) e hematócrito (21%, valores de referência 37 a 55%). Além disso, havia presença de excentrócitos (2+), discreta anisocitose e policromasia e presença de rubríctos. Leucocitose com desvio a esquerda ( $24.300/\mu\text{L}$ , intervalo de referência 6.000 -  $17.000/\mu\text{L}$ ), aumento de neutrófilos bastonetes ( $486/\mu\text{L}$ ) e segmentados ( $17.739/\mu\text{L}$ ), metamielócitos ( $243/\mu\text{L}$ , valor de referência zero), bem como monocitose ( $3.159/\mu\text{L}$ ), agregação plaquetária, neutrófilos tóxicos (1+), linfócitos reativos e monócitos ativados também foram observados neste exame. Nos exames bioquímicos, apenas a ALT (234 UI/L) e FA (218 UI/L) encontravam-se aumentadas. Com isso, foi indicada a administração de metronidazol<sup>5</sup> [15 mg/kg, VO, BID, 5 dias] e realização de ultrassonografia abdominal de revisão cirúrgica, a qual constatou hepatomegalia e área



**Figura 1.** Colecistectomia em uma cadela com mucocele biliar. A- Vesícula biliar distendida observada durante o transoperatório. B- Vesícula biliar removida.

hiperecogênica na região ventral a incisão cirúrgica, compatível com reação cicatricial.

Houve piora do quadro clínico e novos exames foram solicitados. O hemograma revelou agravamento da anemia que passou a ser macrocítica e hipocrômica (VCM 80 fL e CHCM 30%), evidenciando queda nos níveis de eritrócitos ( $2,25 \times 10^6/\mu\text{L}$ ), hemoglobina (5,4 g/dL), hematócrito (18%), com presença de hipocromasia (1+), anisocitose (1+), policromasia, rubríctos, esferocitose, agregação plaquetária e reticulocitose (2,92%, intervalo de referência 0 a 1,5%). Houve intensificação da leucocitose ( $30.100/\mu\text{L}$ ) com desvio a esquerda ( $1.204/\mu\text{L}$  neutrófilos bastonetes), presença de metamielócitos ( $602/\mu\text{L}$ ), neutrófilo tóxico (2+) e linfócitos reativos. A urinálise não apresentou alterações. O animal foi internado para possível transfusão sanguínea, no entanto, foram realizados testes de compatibilidade (prova cruzada) de diferentes animais, sendo todos incompatíveis. Frente a isso, realizou-se o teste de autoaglutinação em salina, verificando presença de aglutinação das hemácias, sendo fortemente sugestivo de anemia hemolítica imunomediada.

As medicações foram suspensas e foi instituída terapia inicial com dexametasona<sup>6</sup> [em dose imunossupressora - 0,3 mg/kg, IV, BID, 2 dias]. O hematócrito reduziu (14%) e foi realizada nova aplicação de dexametasona [0,4 mg/kg, IV, BID, 1 dia]. Houve estabilidade das alterações hematológicas, no entanto, o animal começou a apresentar sinais colaterais, como poliúria, polidipsia, taquipneia e diarreia. Assim,

foi iniciada a terapia com prednisolona<sup>4</sup> [3 mg/kg, VO, BID, 10 dias, com posterior redução gradual] e probiótico<sup>4</sup> [contendo *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis*, *Enterococcus faecium* - 4 g, VO, SID, 10 dias]. Dentro de 24 h, a paciente começou a apresentar melhora clínica e dos exames de sangue. Nova ultrassonografia abdominal foi realizada em que não havia alterações dignas de nota. O animal teve alta hospitalar, com prescrição para seguir tratamento em domicílio e acompanhamento de exames laboratoriais a cada 72 h.

Após 10 dias de tratamento, houve melhora significativa e a terapia foi suspensa. Posteriormente, o animal fez uso durante 30 dias da terapia com ácido ursodexocólico<sup>7</sup> [15 mg/kg, VO, SID] e acetilcisteína<sup>1</sup> [10 mg/kg, VO, SID]. Atualmente o animal não faz uso de nenhuma medicação e se encontra saudável.

## DISCUSSÃO

A AHIM é uma doença multifatorial, que resulta em uma condição de hipersensibilidade do tipo II, mediada por anticorpos. Sendo considerada primária, quando a origem é de causa desconhecida, ou secundária, a qual está relacionada com infecções, neoplasias, fármacos, vacinas ou processos inflamatórios [2]. Pelo histórico da paciente, a causa da AHIM foi secundária, decorrente da administração medicamentosa pós-cirúrgica, não sendo possível distinguir se foi um fármaco ou a associação deles já que todos foram iniciados e suspensos simultaneamente. Ainda, cães



que apresentam endocrinopatias possuem maior predisposição a desenvolverem doenças autoimunes. A paciente era portadora de hipotireoidismo, o que pode ter contribuído na produção de anticorpos nos receptores de TSH os quais bloqueiam a ação do hormônio, ocasionando danos tecidual por citotoxicidade mediada por células T e efeito das citocinas [7].

Os sinais clínicos observados foram inespecíficos, como mucosas hipocoradas/subictéricas e apatia 5 dias após a cirurgia de colecistectomia. Esses sinais possivelmente foram decorrentes da hemólise extravascular e da liberação de bilirrubina a partir da ruptura do eritrócito [1]. A apatia, fraqueza, letargia, intolerância ao exercício e dispneia foram resultantes da diminuição da quantidade de hemácias na circulação sanguínea, levando a deficiência de transporte de oxigênio para os tecidos [3].

O diagnóstico consistiu nos resultados obtidos no hemograma, sendo respaldado pela resposta à terapia imunossupressora. No entanto, o diagnóstico definitivo consiste no teste direto com antiglobulina (teste de Coombs direto), associado a resposta à terapia imunossupressora [5]. Este teste não pode ser realizado no animal do presente trabalho por não estar disponível no laboratório em as amostras foram processadas.

As alterações no hemograma, como anemia macrocítica hipocrômica de caráter regenerativo, sendo justificada pela hemólise extravascular e diminuição do tempo de vida do eritrócito circulante [1]. Essa diminuição da quantidade de hemácias resulta em um aumento da produção e liberação de células precursoras pela medula óssea, e com isso é comumente observado reticulocitose, e aumento do VCM e CHCM [4]. Ainda, foi observada intensa leucocitose com desvio a esquerda e, na análise de lâmina, células características de resposta medular, as quais são provenientes da ação da medula óssea de liberar na corrente sanguínea quaisquer células com intuito de suprir a demanda tecidual resultante do quadro anêmico [5].

O tratamento da AHIM consiste em cuidados de suporte e terapia com imunossupressores com corticosteroides, a fim de que haja depressão do sistema imune e não haja resposta contra os eritrócitos [6]. Inicialmente, foi suspenso o cloridrato de tramadol, dipirona e amoxicilina com clavulanato de potássio, com intuito de interromper a causa da AHIM, e foi iniciada a administração de dexametasona em dose imunossupressora. Posteriormente, o animal começou a apresentar efeitos adversos, como poliúria, polidipsia, taquipneia e diarreia, bem como descrito na literatura como sinais colaterais a terapia com dexametasona [5,6].

Desta forma, o animal do presente relato apresentou excelente resposta ao uso de prednisolona já nas primeiras 24 h de uso, tanto clinicamente quanto laboratorialmente, permitindo a redução gradual e suspensão da medicação em 10 dias, sem uso de demais medicações. Além disso, a associação ao probiótico evitou o uso de antibiótico o que foi extremamente benéfico já que se tratava de um animal com hipersensibilidade e predisposição a apresentar reações a fármacos. Atualmente, a cadela encontra-se saudável, sem uso de medicações o que respalda a conduta adotada.

Desta maneira, é importante incluir a AHIM medicamentosa no diagnóstico diferencial de pacientes que apresentem anemia após uso de medicações. O diagnóstico de AHIM medicamentosa frente a cadela submetida a colecistectomia recente, bem como a substituição da terapia e cuidados adequados foram fatores importantes para a recuperação do animal.

#### MANUFACTURERS

<sup>1</sup>Laboratório Teuto-Brasileiro S.A. Anápolis, GO, Brazil.

<sup>2</sup>Laboratório Sanofi-Aventis. São Paulo, SP, Brazil.

<sup>3</sup>Agener União - Saúde Animal. São Paulo, SP, Brazil.

<sup>4</sup>Ouro Fino Saúde Animal. Cravinhos, SP, Brazil.

<sup>5</sup>Fresenius Kabi Brasil Ltda. Aquiraz, CE, Brazil.

<sup>6</sup>MSD Saúde Animal Brasil. Cruzeiro, SP, Brazil.

<sup>7</sup>Zambon Laboratórios Farmacêuticos. São Paulo, SP, Brazil.

**Declaration of interest.** The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

#### REFERENCES

- 1 **Figuera R.A. 2007.** Anemia hemolítica em cães e gatos. *Acta Scientiae Veterinariae*. 35(Suppl 2): 264-266.
- 2 **Garden O.A., Kidd L., Mexas A.M., Chang Y.M., Jeffery U., Blois S.L., Fogle J.E., MacNeill A.L., Lubas G., Birkenheuer A., Buoncompagni S., Dandrieux J.R.S., Di Loria A., Fellman C.L., Glanemann B., Goggs R., Granick J.L., LeVine D.N., Sharp C.R., Smith-Carr S., Swann J.W. & Szladovits B. 2019.** ACVIM consensus statement on the diagnosis of immune-mediated hemolytic anemia in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 33(2): 313-334. DOI: 10.1111/jvim.15441

- 3 **Owen J.L. & Harvey J.W. 2012.** Hemolytic Anemia in Dogs and Cats Due to Erythrocyte Enzyme Deficiencies. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. 42(1): 73-84. DOI:10.1016/j.cvsm.2011.09.006
- 4 **Ramos L.T. & Leite A.K.R. 2017.** Alterações clínicas e laboratoriais em um cão com anemia hemolítica imunomediada: Relato de caso. *Revista Científica de Medicina Veterinária*. (28): 1-10.
- 5 **Swann J.W., Garden O.A., Fellman C.L., Glanemann B., Goggs R., LeVine D.N., Mackin A.J. & Whitley N.T. 2019.** ACVIM consensus statement on the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 33(3): 1141-1172. DOI: 10.1111/jvim.15463
- 6 **Weingart C., Thielemann D. & Kohn B. 2019.** Primary immune-mediated haemolytic anaemia: a retrospective long-term study in 61 dogs. *Australian Veterinary Journal*. 97(12): 483-489.
- 7 **Weetman A. 2020.** Autoimmune thyroid disease. *Endocrine*. 68: 258-260. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02188-6>